

dans le tube en U viendra s'écouler à l'extérieur à l'extrémité de sa branche effilée (fig. 369). Le tampon d'ouate filtrant l'air refoulé dans le flacon empêche toute contamination du liquide.

Le sérum est reçu, à sa sortie de la tubulure latérale, dans

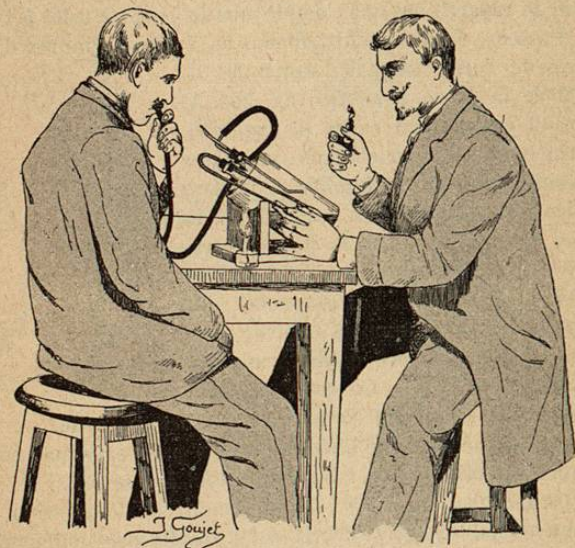


Fig. 369.

Prise du sérum dans le flacon de la figure 363 (par refoulement).

des flacons à trois tubulures de 500 grammes environ, où il sera conservé jusqu'à sa répartition dans les petits flacons de distribution. Ces flacons à trois tubulures sont fermés avec des bouchons de liège dont les deux latéraux sont traversés par des tubes de verre, l'un coudé à angle droit et muni d'un tampon de coton servira à souffler de l'air dans le flacon pour en chasser le sérum au moment voulu, l'autre coudé en angle aigu, à branche interne plongeant jusqu'au fond du flacon et à branche externe fermée à la lampe, servira à évacuer le sérum. La tubu-

lure centrale munie d'un bouchon simple n'aura d'utilité que pour le remplissage du flacon (fig. 370).

Ces vases à conserver le sérum ont été, bien entendu, préalablement stérilisés, et leurs bouchons soigneusement lutés à la paraffine après le remplissage.

On ajoute au sérum, avant la fermeture des flacons, 4 p. 1000, de la solution pharmaceutique d'eucalyptol<sup>1</sup>, qui en assurera la parfaite conservation. Le sérum est ensuite placé dans un endroit frais, à l'abri de l'air et de la lumière; il est prêt à être distribué en petits flacons dosés pour l'usage thérapeutique.

L'extraction de 5 à 6 litres de sang ne produit guère, après coagulation, que 2 litres et demi à 3 litres de sérum.

j. *Continuation de l'immunisation du cheval.* — Lorsque le cheval a été saigné, il faut entretenir son immunité et même chercher à l'augmenter, si possible, par de nouvelles injections de toxine. Nous avons dit précédemment, en exposant la raison qui militait en faveur de cette manière d'agir, qu'on devait recourir, de préférence, pour atteindre ce but, aux injections répétées de petites doses de toxines. Nous ajouterons simplement qu'on devra, en conséquence, continuer à inoculer sous la peau du sujet 100 à 150 centimètres cubes de toxine tous les trois ou quatre jours pendant quinze jours, après quoi on le laissera reposer de nouveau une dizaine de jours avant la nouvelle prise de sang, et ainsi de suite.

Nous avons actuellement au laboratoire des chevaux qui servent depuis sept ans à fournir du sérum antidiptérique à la région lyonnaise; ils ont déjà reçu des quantités énormes de toxines et ont subi plus de soixante-dix saignées de 5 à 6 litres, tout en continuant à présenter un état général parfait.

<sup>1</sup> Nous n'ajoutons plus d'antiseptique à nos flacons de sérum.

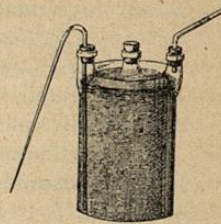


Fig. 370.

Flacon-conserve du sérum.



2° **Mesure de l'activité du sérum.** — Le sérum, provenant de chaque saignée, doit être essayé avant d'être livré à la consommation, pour qu'on soit certain de son activité. Le public doit être sûr des sérums qu'on lui vend. En Allemagne, le contrôle de tous les sérums est confié à un laboratoire central, créé et entretenu par l'Etat : l'Institut d'EHRICH, à Francfort. En France, les laboratoires qui ont reçu l'autorisation de fabriquer des sérums, les livrent sous leur propre responsabilité.

Il y a deux méthodes pour mesurer l'activité d'un sérum.

a. *Méthode française* (Roux). — Nous avons vu qu'un sérum antidiphthérique, pour être considéré comme bon, devait avoir un pouvoir immunisant d'au moins 1/50 000<sup>e</sup>, c'est-à-dire devait immuniser 50 000 fois son poids de cobaye contre une dose de culture de *B. de Löffler* mortelle en moins de trente heures pour les cobayes témoins<sup>4</sup>. Voici la technique à suivre : supposons que l'on vienne de saigner un cheval immunisé dans de bonnes conditions, c'est-à-dire à qui on a pu injecter 100 à 150 centimètres cubes de toxine sous la peau sans réaction bien intense. On peut estimer que le pouvoir préventif de son sérum doit être voisin de 1/50 000<sup>e</sup>. On prend alors quatre lots de cobayes. Un premier lot A servira de témoin; dans un deuxième lot B, chaque animal recevra la 40 000<sup>e</sup> partie de son poids du sérum à essayer; dans un troisième lot C, chaque cobaye recevra la 50 000<sup>e</sup> partie de son poids, et, enfin, dans un quatrième lot D, chaque cobaye recevra la 60 000<sup>e</sup> partie de son poids de ce sérum, ce qui sera facile en préparant des dilutions titrées du sérum. Douze ou vingt-quatre heures après, tous les cobayes sont inoculés sous la peau de la cuisse avec une dose, mortelle en moins de trente heures, d'une culture de *B. de Löffler* : 1 demi-centimètre cube d'une culture âgée de vingt-quatre heures de virulence moyenne (Roux) : 1 vingtième de centimètre cube seulement avec l'échantillon de bacille très virulent que nous possédons. Supposons que les cobayes témoins (A) meurent de

<sup>4</sup> Roux considère comme suffisamment actif le sérum qui à la dose de un centième de centimètre cube protège un cobaye de 500 grammes contre les effets de l'inoculation de un demi-centimètre cube de culture virulente pratiquée vingt-quatre heures après.

vingt à trente heures après l'inoculation virulente; que ceux du lot D meurent deux ou trois jours après, et que ceux des lots C et B survivent. Dans ces conditions, on voit que le sérum a un pouvoir préventif égal à 1/50 000<sup>e</sup>. Si le lot D avait survécu, le pouvoir serait de 1/60 000<sup>e</sup>; si, au contraire, tous les animaux étaient morts, le pouvoir aurait été inférieur à 1/40 000<sup>e</sup> et, par conséquent, insuffisant. Nous venons d'esquisser une expérience schématique. Souvent, la précision n'est point aussi grande dans la pratique. D'abord, les cobayes immunisés n'ont pas une survie indéfinie; ils meurent ordinairement au bout de quinze jours, un mois, etc. Roux en a rarement trouvé de survivants six mois après l'expérience.

En résumé : *pour être utilisé en thérapeutique humaine, un sérum antidiphthérique doit avoir un pouvoir préventif au minimum de 1/50 000<sup>e</sup> et mieux de 1/80 000<sup>e</sup> à 1/100 000<sup>e</sup>.*

b. *Méthode allemande* (BEHRING et EHRICH). — Elle repose sur la saturation, *in vitro*, de la toxine par l'antitoxine équivalent à équivalent. La valeur d'un sérum est mesurée par la quantité de toxine qu'il neutralise dans le verre à expérience.

On détermine la dose de toxine mortelle en trois à cinq jours pour le cobaye de 250 à 300 grammes. On cherche la quantité de sérum qui, ajoutée à 100 doses mortelles, donne un mélange neutre pour le cobaye (ni œdème local, ni diminution de poids). L'unité immunisante ou antitoxique est la quantité de sérum qui neutralise 100 doses toxiques. Si 0<sup>cc</sup>,01 de sérum neutralise 100 doses mortelles, le centimètre cube contient 100 unités immunisantes. Mais la toxine-étalon diminue d'activité avec le temps. EHRICH a vu que cela n'avait pas d'importance; la toxine même vieillie (toxone) est toujours neutralisée par la même quantité de sérum; elle a le même nombre de groupes haptophores (voy. 813).

EHRICH utilise un sérum-étalon pour arriver à son dosage de l'activité des sérums.

100 unités antitoxiques au centimètre cube répondent, en général, à un sérum qui immunise à 1/50 000<sup>e</sup>. C'est la limite inférieure nécessaire au sérum thérapeutique.

Roux a montré que les deux méthodes ne conduisent pas au



même résultat, pour un même sérum ; le même nombre d'unités antitoxiques ne correspond pas à un pouvoir préventif égal. Il est possible qu'il vaille mieux, dans la pratique, conserver la méthode française qui est plus en rapport avec l'usage qu'on veut faire du sérum.

**3° Conservation et distribution du sérum antidiphthérique.** — Le sérum, grâce aux précautions énoncées précédemment, a été recueilli dans des conditions d'asepsie absolue. On peut le reporter immédiatement en petits flacons prêts à être livrés aux médecins. Nous croyons préférable de le garder dans les conserves où il a été décanté, et de ne le distribuer par doses qu'au moment de s'en servir ou de l'expédier. Qu'il soit en petits flacons ou en conserves, le sérum doit être tenu dans un lieu frais à l'abri de l'air et de la lumière ; c'est dans ces conditions qu'il gardera le plus longtemps son activité.

Toutes les opérations faites aseptiquement, le sérum pourrait être conservé tel quel. Cependant, habituellement, et pour plus de sécurité, on l'additionne de substances antiseptiques inoffensives qui garantissent sa conservation. BEHRING recourait à l'acide phénique ; à l'Institut Pasteur, le sérum est additionné de camphre fondu ; le mieux est d'y ajouter, comme nous l'avons dit précédemment, une solution d'eucalyptol pharmaceutique dans la proportion de 4 p. 1000 ; celle-ci assure une aseptie parfaite du sérum tout en étant, parmi les divers antiseptiques essayés, celui qui altère le moins les propriétés physiques et biologiques du sérum (ARLOING et NICOLAS). L'eucalyptol a bien l'inconvénient de déterminer une légère cuisson au moment de l'injection, mais celle-ci disparaît complètement en quelques minutes.

Il vaut encore mieux ne pas ajouter d'antiseptique.

La pratique de conserver le sérum dans des récipients d'un certain volume avant de les répartir dans les petits flacons a l'avantage de permettre aux précipités qui se forment spontanément dans le sérum les premiers jours après sa séparation du caillot, et à ceux qui se forment presque toujours par l'addition d'antiseptiques (graisses et albumines insolubles), de se déposer : on peut ainsi distribuer dans les flacons définitifs

un sérum qui restera d'une limpidité parfaite même après plusieurs mois.

Au moment de son utilisation, le sérum est réparti dans des flacons de 10 centimètres cubes de capacité, qui ont été stérilisés à l'autoclave avec bouchon de caoutchouc, si l'on emploie ce mode de fermeture, et qui représentent la dose d'une injection ordinaire. Nous préférons un autre mode de bouchage. Les

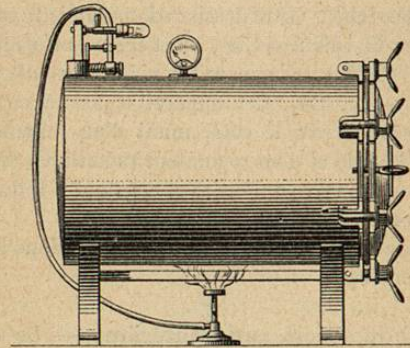


Fig. 371.

Appareil pour dessécher le sérum dans le vide à une température constante (avec régulateur métallique de Roux).

flacons munis d'un tampon de ouate sont stérilisés au four Pasteur. Lorsqu'ils sont remplis, un aide trempe un bouchon de liège fin dans de la paraffine bouillante qui le stérilise parfaitement et en obture toutes les inégalités, puis il bouche le flacon. On trempe enfin le goulot dans la paraffine, pour produire une obturation hermétique parfaite du flacon.

Chaque flacon est ensuite muni d'une étiquette portant le lieu d'origine, la nature et la date de fabrication du sérum. Cette dernière précaution est prise pour assurer l'emploi de sérum toujours récent : on sait, en effet, que les sérums sont considérés comme perdant une partie de leur activité au bout de six mois. Toutefois, c'est là un minimum tout à fait exagéré, et nous



avons vu des échantillons de sérum conserver encore, après un an, toute leur valeur préventive.

Les flacons sont alors munis de capuchons métalliques plombés, puis enfermés dans des étuis en bois ou en carton, qui permettent de les expédier à toutes distances.

Actuellement, lorsque le sérum doit être envoyé au loin, notamment dans l'Amérique du Sud, pour en faciliter le transport et diminuer les droits à acquitter, on l'expédie sous forme desséchée. Cette dessiccation s'obtient en évaporant le sérum dans le vide à  $+ 30^{\circ}$ , sur l'acide sulfurique. On peut employer, à cet effet, un appareil à vide, construit par la maison WIESNEGG (fig. 371). Cet appareil consiste en une espèce d'autoclave couché sur le côté, muni d'un manomètre, d'un robinet pour le vide et d'un régulateur métallique de Roux pour assurer une température uniforme et constante. L'intérieur contient plusieurs rayons superposés.

Le sérum sec est réduit au  $1/10^{\circ}$ ; il faudra donc le dissoudre dans 9 parties d'eau.

**4<sup>o</sup> Emploi du sérum antidiphthérique.** — Le sérum antidiphthérique peut être utilisé en thérapeutique humaine, soit comme préventif, soit comme curateur de la diphthérie.

a. *Emploi curateur.* — Son emploi curateur est universellement adopté aujourd'hui. Il sera d'autant plus efficace qu'il sera injecté d'une façon plus précoce. Il ne faut donc pas attendre les résultats du diagnostic bactériologique (p. 631) pour pratiquer la première injection; attendre serait criminel, puisque cette intervention n'offre aucun danger. On injectera le sérum à tous les cas de diphthérie; le plus bénin en apparence pouvant devenir mortel. Le sérum aura naturellement le maximum des chances de succès, lorsqu'il s'adressera aux diphthéries pures, sans microbes associés (p. 618).

Les injections sous-cutanées seront faites au moyen d'une seringue quelconque ou de la seringue de Roux, à la dose de 15 ou 20 centimètres cubes pour les enfants au-dessus de cinq à six ans, à la dose seulement de 10 centimètres cubes pour ceux qui n'ont pas atteint cet âge. Cinq centimètres cubes suffiront si

l'enfant n'a pas un an. Chez l'adulte, la dose initiale ne doit pas être inférieure à 30 centimètres cubes. Le sérum est poussé le plus souvent, après avoir pris toutes les précautions antiseptiques les plus minutieuses, sous la peau du flanc des malades. L'injection détermine un peu de douleur locale due en partie aux antiseptiques et une légère tuméfaction; ces symptômes disparaissent rapidement sans laisser de traces. Souvent on peut observer, à la suite de l'injection, une élévation passagère du thermomètre qui atteint  $39,5$  à  $40^{\circ}$ ; on a aussi signalé, vers le dixième ou quinzième jour, des éruptions polymorphes, des vomissements, de la diarrhée, des arthropathies, etc<sup>1</sup>. Ces phénomènes sont de peu de durée et de peu de gravité. Les accidents infectieux: abcès, phlegmons, septicémie, ne doivent pas exister si le sérum a été bien préparé, et les injections faites avec toutes les précautions voulues.

En revanche, le bienfait du traitement ne tarde pas à se faire sentir, l'état général se relève, les fausses membranes se désagrègent, les surfaces se détergent assez rapidement, en deux, trois ou quatre jours. L'engorgement ganglionnaire disparaît; la chute thermique est la règle après l'élévation passagère signalée plus haut. En ce qui concerne les rapports de la sérothérapie et de l'albuminurie les avis sont encore partagés.

Si l'amélioration se fait attendre, on recourt à de nouvelles injections que l'on peut répéter trois, quatre jours de suite, à vingt-quatre heures d'intervalle. Un enfant a pu recevoir jusqu'à 140 centimètres cubes de sérum antidiphthérique sans inconvénients.

La sérothérapie est indiquée dans tous les cas de diphthérie, quelle que soit la localisation du *B. de Löffler*: angine et croup au premier rang.

Les résultats des statistiques sont extrêmement probants, quant au succès du sérum antidiphthérique. ROUX, MARTIN et CHAILLOU ont vu, sur 400 cas traités, en 1894, à l'Hôpital des Enfants Malades, la mortalité s'abaisser de 51, 71 p. 100 à 24,5

<sup>1</sup> Pour remédier à ces effets toxiques, inoffensifs mais fort ennuyeux, on a proposé de chauffer le sérum à  $+ 58^{\circ}$ .



p. 100. 146 cas traités, à Lyon, dans le service de la Charité, n'ont fourni que trois décès (TEZENAS DU MONTCEL). Toutes les statistiques ne sont pas aussi brillantes, tout en étant très suggestives. En moyenne, la mortalité a été abaissée de 50 à 60 p. 100 à 11 ou 15 p. 100 dans les hôpitaux d'enfants.

MARFAN (1902) vient de publier un important travail sur les résultats de la sérothérapie antidiphthérique. Depuis la fin de 1900, la diphtérie a augmenté de fréquence et de gravité. Cependant, la statistique montre que la mortalité des enfants traités par le sérum n'a pas dépassé 11, 49 p. 100. La plupart de ces cas mortels sont des cas associés; les enfants sont morts en réalité de *streptococcie*, contre laquelle le sérum ne pouvait rien.

Rapellons à ce propos qu'on a voulu faire des sérums mixtes (*B. de Löffler et Streptocoque*); les tentatives ont échoué pour les mêmes raisons qui ont fait abandonner le sérum antistreptococcique.

b. *Emploi préventif*. — Son emploi *préventif* (par exemple dans une famille où éclate une diphtérie) avait été préconisé à l'aurore de la sérothérapie, puis abandonné en raison des accidents postérieurs dont nous avons parlé.

SEVESTRE et NERTER (1902) ont rappelé l'attention sur cette question. Ils insistent sur l'efficacité et l'innocuité de l'action préventive. La dose suffisante est 5 centimètres cubes (1 000 unités antitoxiques). Grâce à cette faible dose, et au fait que les enfants injectés sont des enfants sains, les accidents postérieurs sont rares. L'immunité est conférée du deuxième au vingt-huitième jour. On ne dépassera pas 10 centimètres cubes (5 à 10 centimètres cubes). L'Académie de médecine (8 août 1902) a voté des propositions tendant à étendre l'injection préventive aux écoles, hôpitaux etc., où se seront produits des cas de diphtérie.

## § 2. — SÉRUM ANTITÉTANIQUE

1° *Fabrication*. — La préparation du sérum antitétanique est soumise aux mêmes règles générales que celle du sérum antidiphthérique.

L'immunisation est faite au moyen des *toxines* obtenues par

filtration sur porcelaine de cultures en bouillon âgées de vingt jours environ.

Les premières injections doivent être faites à très faibles doses : 1/10<sup>e</sup>, 1/20<sup>e</sup> de centimètre cube de toxines *additionnées de solution de Lugol* (voy. p. 827). Les solipèdes, l'âne spécialement, sont très sensibles à la toxine tétanique et périraient avec des contractures sans cette précaution. On espacera les injections de cinq à six jours; il faut attendre l'écoulement de la période d'incubation des contractures, pour éviter l'accumulation de la toxine. On augmentera progressivement, et ainsi de suite. On recueillera, on dosera le sérum comme il a été dit pour le sérum antidiphthérique.

La mesure de l'activité se fait également comme pour le sérum antidiphthérique.

Le sérum, livré par l'Institut Pasteur, a un pouvoir antitoxique de 1 000 000 000, c'est-à-dire qu'il suffit d'injecter à une souris une quantité de ce sérum égale à 1/1 000 000 000 de son poids pour la préserver contre une dose mortelle de toxine.

Il se conserve actif plus d'une année.

On peut le chauffer 20 à 30 minutes à + 59°.

2° *Emploi*. — a. *Emploi préventif*. — L'action préventive n'est pas contestable. La méthode de mesure de l'activité du sérum par injection préalable au cobaye ou à la souris suffit à l'établir au point de vue expérimental. L'action préventive s'obtient encore, en injectant pendant les premières heures de la période d'incubation; elle est nulle si on injecte le sérum pendant la fin de l'incubation ou après le début des contractures.

On injecte à l'homme et aux animaux 10 centimètres cubes, dose qui immunise pendant deux semaines environ (immunisation temporaire). Aussi, si la plaie n'a pas été complètement nettoyée, si des bacilles tétaniques peuvent subsister dans un tunnel quelconque, il faut recommencer une ou plusieurs nouvelles injections de huit jours en huit jours. Si les bacilles existaient quinze jours après une unique injection, ils pourraient engendrer le tétanos et la méthode paraîtrait en défaut. *Les chirurgiens doivent bien connaître cette nécessité des injections*



*multiples*, surtout lorsqu'ils conservent un membre écrasé et souillé de terre, etc. Il n'existe pas une seule observation de tétanos survenu chez un blessé traité préventivement suivant les règles ci-dessus énoncées.

Les résultats ont été plus nets chez le *cheval*, en raison de la fréquence du tétanos chez cet animal non seulement à la suite de plaies accidentelles (clous de rue, etc.) mais à la suite de la castration, de l'amputation de la queue, des opérations sur le pied, etc. On lui injecte 2 doses de 10 centimètres cubes à huit jours d'intervalle. NOCARD (1897) a montré les bénéfices considérables réalisés par les vétérinaires avec l'emploi préventif du sérum antitétanique. Du 1<sup>er</sup> août 1895 au 1<sup>er</sup> juin 1897, il a distribué à des vétérinaires 7 000 flacons de 10 centimètres cubes qui ont été injectés à 3 500 chevaux environ; il connaissait le résultat pour 2 727 chevaux; aucun n'a pris le tétanos. Pendant ce temps, les mêmes vétérinaires observaient 191 chevaux tétaniques, non injectés préventivement, avant les opérations ou de suite après la production des plaies.

Innocuité et efficacité, telle est la devise du sérum antitétanique.

b. *Emploi curateur*. — Le sérum antitétanique n'a aucune propriété curative vis-à-vis du tétanos confirmé. Toutes les observations de guérison publiées avaient trait à des cas spontanément curables. On devra cependant injecter du sérum aux tétaniques: il pourra peut-être neutraliser la toxine qui n'est pas encore fixée sur les cellules nerveuses, si les bacilles en produisent encore. On a vu des tétanos en apparence bénins, prendre subitement une gravité considérable; ce sont de véritables rechutes que le sérum peut prévenir. On injectera alors 40 centimètres cubes par jour pendant trois jours.

ROUX et BORREL (1898), continuant leurs travaux sur le tétanos cérébral, ont injecté le sérum *directement dans la substance cérébrale du tétanique*. L'expérience réussit bien sur le *cobaye*, puisque, sur 45 animaux traités, 35 ont guéri. Sur l'*homme* les résultats ont été à peu près nuls et la méthode a été abandonnée.

SIGARD a recommandé l'injection sous-arachnoïdienne lombaire.

Voyez page 820, les expériences de DESCOS et BARTHÉLÉMY concluant à la supériorité des voies veineuse et intracérébrale.

### § 3. — SÉRUM ANTIPESTEUX

Nous avons déjà indiqué comment on vaccinait les chevaux contre le *B. de Yersin* (p. 571). La technique de la saignée, de la conservation du sérum, etc., est identique à celle indiquée pour le sérum antidiphthérique.

Quelle est la valeur du sérum antipesteux? Elle a été très discutée. Au point de vue expérimental, le sérum antipesteux (ayant été obtenu avec des cultures complètes et non avec des toxines extraprotoplasmiques seules) est *anti-infectieux* aussi bien qu'*antitoxique*. CALMETTE et SALIMBENI l'ont encore établi, à Oporto, sur le *singe*. Les premiers essais tentés en Chine par YERSIN avaient paru très encourageants (7 et 8 p. 100 de mortalité au lieu de 90 p. 100), mais bientôt (à Bombay) les séries furent moins heureuses. Il est probable que, vu les besoins urgents de sérum, celui-ci était employé avant immunisation suffisante des chevaux. Quoiqu'il en soit, une Commission allemande conclut assez nettement contre l'efficacité du sérum de YERSIN.

Lors de l'épidémie d'Oporto (1899), la question a été reprise par CALMETTE et SALIMBENI avec du sérum plus puissant (immunisation par cultures vivantes). Ils concluent nettement à l'efficacité du sérum (14 p. 100 de mortalité seulement au lieu de 43 p. 100). Ils conseillent la *voie intraveineuse* dans les cas graves. Il faudra, naturellement, des doses d'autant plus fortes que la maladie sera plus avancée (40 à 300 centimètres cubes).

On va fabriquer du sérum antipesteux dans la plupart des Instituts.

Le sérum antipesteux est employé couramment comme *préventif*, dans les lazarets, sur les navires infectés, etc. Une injection de 5 à 10 centimètres cubes confère une immunité de *quinze jours*. Le D<sup>r</sup> PESTANA, d'Oporto, est mort de peste, vingt jours après s'être injecté du sérum antipesteux; l'immunité



avait disparu. Il faut donc, dans un foyer pesteux, réinjecter tous les dix jours, le personnel qui approche les malades.

#### § 4. — SÉRUM ANTITYPHIQUE

On avait essayé assez souvent des sérums antityphiques contre la fièvre typhoïde humaine, mais sans grands résultats (CESARIS DEMEL, ORLANDI, BÖRGER, CHANTEMESSE et WIDAL, LÉPINE et LYONNET, etc.).

CHANTEMESSE (1901) a utilisé le sérum des chevaux immunisés avec sa toxine (p. 651). Ce sérum est préventif, antitoxique et agglutinant. CHANTEMESSE conseille d'injecter 10 à 12 centimètres cubes aux malades encore au premier septenaire; la guérison serait alors rapide. On fait une nouvelle injection si l'apyrexie n'est pas complète au bout de huit jours. A une date plus avancée, on n'injecte que 6 à 8 centimètres cubes à la fois, quitte à multiplier les injections. Il y a, après chaque injection, une réaction fébrile qu'il faut combattre par les bains froids. 100 cas ainsi traités n'ont donné que 6 p. 100 de mortalité.

#### § 5. — SÉRUMS ANTISTREPTOCOCCIQUES

**1° Sérum de Marmorek.** — Différents auteurs (CHARRIN et ROGER, MIRONOFF, etc.) ont immunisé des animaux (mulet, lapin, etc.) par des méthodes diverses. Le sérum mis en vente actuellement est celui de MARMOREK<sup>1</sup>. La méthode de cet auteur consiste à inoculer au cheval des doses de plus en plus considérables de *cultures complètes* d'un streptocoque rendu extraordinairement virulent *pour le lapin*.

Le sujet à immuniser sera choisi avec le même soin que pour la préparation du sérum antidiphthérique (p. 818).

Le *Streptocoque de Marmorek* provient d'une angine pseudo-membraneuse; de nombreux passages successifs par le lapin

<sup>1</sup> MARMOREK, *Streptocoque et sérum antistreptococcique*, Annales Pasteur 1895, p. 593.

(en injectant directement le sang du cœur du lapin mort dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin neutre) lui ont donné une virulence extraordinaire pour cet animal.  $\frac{1}{100.000.000.000}$  de centimètre cube de culture peut tuer le lapin; l'inoculation d'un seul article microbien suffit à entraîner la mort. Pour entretenir cette virulence du streptocoque, MARMOREK le cultive dans un des milieux mentionnés plus haut. Il faut, de temps à autre, faire repasser le microbe par le lapin.

On commence de suite par *injecter au cheval des cultures complètes*, très virulentes, mais à dose très faible. On augmente les quantités, dès que l'animal est remis de sa précédente injection.

Nous avons obtenu d'excellents résultats par un autre procédé qui consiste à *imprégner d'abord l'organisme du cheval avec les produits solubles* du streptocoque et à ne lui inoculer que plus tard des cultures virulentes. On commence donc par soumettre le cheval à des injections sous-cutanées de produits solubles de streptocoques obtenus par filtration sur bougie Chamberland d'une culture en bouillon-sérum âgé de quinze jours à trois semaines. Ces produits étant très peu toxiques, les premières injections peuvent être assez abondantes, 5 à 10 centimètres cubes. L'animal présente une petite élévation thermique, un peu de gonflement local, mais se rétablit promptement et on peut rapidement augmenter les doses en injectant successivement 15, 20, 30, 50, jusqu'à 100 centimètres cubes. Dès qu'on a atteint ces chiffres, on peut commencer l'immunisation avec les cultures entières très virulentes mais en n'employant au début que de faibles doses, un quart, un demi, puis 1 centimètre cube, etc... Il faut se conformer là encore strictement aux règles que nous avons posées pour l'immunisation du cheval contre la diphtérie, se guider, constamment sur la courbe de la température, sur l'état général du sujet, la réaction locale, sa nutrition, etc., attendant toujours pour une nouvelle injection, que les effets de l'injection précédente aient disparu, et pour augmenter les doses que la dernière dose injectée n'ait produit qu'une faible réaction. On peut arriver ainsi assez rapidement, en deux mois et demi à trois mois, à faire supporter



150, 200, 300 centimètres cubes, et plus, de cultures entières très virulentes.

Les injections sont soumises aux mêmes règles, et se font par les mêmes procédés que celles de la toxine diphtérique. Nous n'y reviendrons pas.

Notre méthode d'imprégnation préalable par les produits solubles nous semble avoir un notable avantage. Sans vouloir affirmer qu'il y a eu une relation de cause à effet, nous ferons remarquer que nous n'avons pas eu de suppuration pendant le cours de l'immunisation de deux chevaux, alors que les sujets de MARMOREK ont présenté de volumineux et interminables abcès.

La saignée d'épreuve, la saignée définitive, la récolte, la conservation et la distribution du sérum antistreptococcique se font exactement de même que pour le sérum antidiphtérique.

Toutefois il sera bon d'attendre plus longtemps (3 semaines) après la dernière injection virulente avant d'extraire le sang : trois à quatre semaines au moins ; MARMOREK ayant vu le sérum doué de propriétés toxiques (0<sup>cc</sup>,5 à 1<sup>cc</sup> tuent le lapin en quelques jours) pendant ce laps de temps. Il pourrait aussi contenir des streptocoques vivants.

Le dosage de l'activité du sérum se fait par un procédé un peu différent de celui employé pour le sérum antidiphtérique. Nous suivons une méthode qui nous a été indiquée par NOCARD, et qui consiste à déterminer quelle quantité de sérum guérit un animal inoculé avec un nombre de doses mortelles de streptocoque. Pour cela, on détermine d'abord la dose minima mortelle en moins de trente heures d'une culture de streptocoque. Il est bon d'ailleurs d'avoir un streptocoque pas trop virulent. Des lapins témoins sont inoculés dans la veine avec cette dose minima, d'autres lapins recevant des doses dix fois, cent fois, mille fois mortelles, sont soumis un quart d'heure après l'inoculation à une injection sous-cutanée de un quart et un demi-centimètre cube de sérum à essayer. Les lapins témoins meurent en moins de trente heures, et, suivant la survie des autres, on peut dire que le sérum guérit d'une inoculation dix fois, cent fois, mille fois mortelles. Prenons un exemple : soit un strep-

tocoque tuant en moins de trente heures à la dose de 1/30 000 de centimètre cube. Deux lapins témoins recevront l'un (a) 1/30 000 de centimètre cube de culture, dose minima mortelle ; l'autre (b) 1/6 000 de centimètre cube, dose cinq fois mortelle. D'autres animaux seront inoculés par exemple avec une dose vingt fois (c), cent fois (d) et mille fois (e) mortelle de streptocoque. Ces derniers recevront dans le tissu cellulaire un quart de centimètre cube de sérum à essayer, un quart d'heure après l'injection virulente. Or, voici les résultats obtenus : le lapin (a) meurt en vingt-huit heures, le lapin (b) meurt en vingt-quatre heures, le lapin (c) survit indéfiniment, ainsi que le lapin (d) ; seul le lapin (e) meurt en trois jours. Schématisons en un tableau les résultats.

Témoins . . . . .	{	a. 1/30 000 de cc. de cult.	meurt en 30 heures.
		b. 1/ 6 000 de cc. de cult.	meurt en 24 heures.
Traités, un quart d'heure après, avec un quart de cc. de sérum dans le tissu cellulaire.	{	c. 1/ 1 500 de cc. de cult.	survit.
		d. 1/ 300 de cc. —	survit.
		e. 1/ 30 de cc. —	meurt en 3 jours.

On en conclut que le sérum essayé a un pouvoir curatif contre une inoculation cent fois mortelle de streptocoque, et qu'il a encore une action manifeste retardatrice contre une inoculation mille fois mortelle. Un sérum antistreptococcique doit avoir cette activité-là pour être utilisé en thérapeutique.

On peut également doser le pouvoir préventif du sérum par les procédés indiqués pour le sérum antidiphtérique en employant les mêmes notations. On dira par exemple qu'un sérum antistreptococcique a un pouvoir immunisant de 1/10 000° ou 1/5 000°, ce dernier étant à la limite minima d'activité d'un sérum destiné aux malades.

Le sérum antistreptococcique de MARMOREK a été employé en injections sous-cutanées de 10 à 20 centimètres cubes dans le traitement de l'érysipèle, de la septicémie puerpérale, etc. On l'a essayé également dans le traitement de la scarlatine.

Les résultats n'ont pas été brillants en médecine humaine. Faut-il donc penser que les résultats du laboratoire sont en



désaccord avec ceux de la clinique? La question était grave. Plusieurs auteurs ont cherché à l'éclaircir. Résumons leurs travaux en quelques mots.

KOCH et PETRUCHSKY n'ont pu donner l'érysipèle à l'homme (cancéreux) en lui inoculant de fortes doses des cultures si actives du *Streptocoque de Marmorek* : ils n'ont pu, à l'aide de son sérum, empêcher la production sur l'homme d'érysipèles engendrés par des streptocoques non exaltés, mais provenant d'érysipèles. PETRUCHSKY a même affirmé n'avoir pu préserver le lapin contre le *Streptocoque de Marmorek* avec le sérum de cet auteur, mettant ainsi en doute les expériences mêmes sur lesquelles reposent la méthode. MERY et LORRAIN ont vu que le sérum de Marmorek, injecté préventivement à des lapins, les rendait plus sensibles et non pas réfractaires à 6 échantillons sur 7 de streptocoques provenant de scarlatineux.

Je crois avoir donné la clef de ces divergences<sup>1</sup>. J'ai commencé par montrer que, contrairement aux résultats de PETRUCHSKY, le sérum de Marmorek, injecté au lapin à la dose de 4<sup>cc</sup>,5 immédiatement avant l'injection d'une forte dose de *Streptocoque de Marmorek*, immunise parfaitement l'animal et permet sa survie à l'infection. Mais, ayant opéré exactement de même, avec des doses semblables de sérum provenant des mêmes flacons, je n'ai pu préserver le lapin contre l'inoculation d'une dose relativement faible d'un streptocoque peu virulent, provenant directement d'un érysipèle de l'homme. Les lapins immunisés sont même morts avant les témoins. Voici mes conclusions : « Le sérum de Marmorek échoue donc, non seulement sur l'homme, mais aussi sur le lapin, contre le *Streptocoque de l'érysipèle*; bien qu'il puisse immuniser le lapin contre le *Streptocoque de Marmorek*. Ces deux microbes sont deux espèces distinctes. Il est indiqué de reprendre la question du sérum antistreptococcique en partant d'un streptocoque de l'érysipèle et peut être sans chercher à l'exalter outre mesure pour le lapin. »

<sup>1</sup> J. COURMONT, *Le sérum de Marmorek n'immunise pas de lapin contre le streptocoque de l'érysipèle*, Soc. de Biologie, 13 mars, 24 juillet, 11 décembre 1897; 29 janvier, 15 mars, 25 juin 1898. Congrès de Montpellier 1898, DESSE Thèse de Lyon 1897-98.

Le sérum de Marmorek est efficace contre l'anasarque du cheval.

Le *Streptocoque de Marmorek* n'est pas un streptocoque pyogène. Il suffit d'observer ses effets sur le lapin. Le *Streptocoque de l'érysipèle*, inoculé à différentes doses et par différentes voies, fait à coup sûr : l'érysipèle de l'oreille, des péritonites et péricardites à fausses membranes, etc., ou une septicémie; jamais d'épanchement sanguinolent dans le péritoine et le péricarde. Au contraire, le *Streptocoque de Marmorek* (117 animaux) fait : congestion généralisée, grosse rate, épanchement sanguinolent dans le péritoine et le péricarde. Atténué au point de ne tuer le cobaye qu'en 10 jours à 1/4 de centimètre cube, il n'a jamais pu faire les lésions classiques; en particulier, la production de l'érysipèle est impossible.

**2° Autres sérums antistreptococciques.** — ROGER (1894) avait le premier obtenu et essayé sur l'homme un sérum antistreptococcique.

DENYS, LECLEF, MARCHAND et MENNS (1896) ont obtenu un sérum avec des streptocoques pyogènes. VAN DE VELDE (1897) a montré que le cheval immunisé avec un *Streptocoque pyogène* humain donne un sérum immunisant contre cet échantillon, et non immunisant contre 20 autres échantillons. Il a proposé un sérum polyvalent, c'est-à-dire le sérum d'un cheval immunisé avec plusieurs espèces de streptocoques.

En 1897, j'ai immunisé l'âne en lui injectant progressivement des cultures virulentes de deux streptocoques d'érysipèle humain. Son sérum était nettement immunisant contre les deux streptocoques employés. Je l'ai alors essayé contre 11 streptocoques d'origine humaine : 7 ont été influencés par le sérum, 4 ne l'ont pas été ou plutôt ont été favorisés.

TAVEL, ARONSON (1902) ont également fabriqué des sérums. Celui d'ARONSON serait bactéricide et agglutinant (1/20); il guérirait facilement la souris.

Enfin, MARMOREK (1902) vient d'annoncer un nouveau sérum provenant de chevaux immunisés avec sa nouvelle toxine (voy. p. 742). Il serait antitoxique contre les toxines de tous les strepto-



coques et immunisant contre tous les streptocoques humains, même celui de la scarlatine, mais non contre celui de la gourme.

**3° Conclusion.** — Il faut répéter pour le streptocoque ce que nous avons dit pour le *Colibacille* (p. 668), pour le *V. cholérique* (p. 680) : l'espèce *Streptocoque pyogène*, même en se restreignant aux seuls streptocoques qui font de l'érysipèle, est trop mal différenciée pour qu'on puisse obtenir un sérum efficace contre tous les streptocoques. Le sérum d'un immunisé n'est efficace que contre les échantillons qui lui ont été injectés et quelques autres ; il est sans action (ou peut-être favorisant) vis-à-vis d'autres échantillons tout aussi authentiques. Le sérum *anti-streptococcique* n'a pas encore sa place en thérapeutique humaine.

#### § 6. — SÉRUMS DIVERS

Nous avons traité en quelques mots les autres sérums thérapeutiques ; nous y renvoyons le lecteur.

*Sérum antituberculeux*, p. 497.

*Sérum anticharbonneux*, p. 560.

*Sérum antigangreneux*, p. 587.

*Sérum anticolibacillaire*, p. 679.

*Sérum anticholérique*, p. 692.

*Sérum antipyocyannique*, p. 711.

*Sérum antipneumococcique*, p. 725.

*Sérum antistaphylococcique*, p. 770.

*Sérum antigonococcique*, p. 778.

*Sérum antispirillaire*, p. 806.

*Sérum anti-ictéroïde*, p. 808.

## QUATRIÈME PARTIE

### LA RAGE

La rage est une infection dont l'agent pathogène nous est encore inconnu. Toutefois, les procédés de diagnostic et de traitement de cette maladie sont trop importants à connaître, son étude est trop féconde en applications à la bactériologie, pour que nous ne lui consacrons pas ici quelques pages.

#### § 1. — RAGE NATURELLE

La cause en est toujours la *contagion* soit par morsure, soit par léchement, soit par contact de salive virulente avec une plaie ou une musqueuse délicate. Les morsures à la face et aux mains sont les plus dangereuses.

La période d'*incubation* est très variable, mais toujours longue : quarante jours en moyenne chez l'homme et chez le chien.

Chez l'homme, il est classique de décrire deux formes : 1° forme furieuse, 2° forme paralytique d'emblée.

Dans la *forme furieuse*, il peut exister quelques prodromes : troubles intellectuels, hyperesthésie sensorielle.

A la période d'excitation, le symptôme le plus constant est le *spasme hydrophobique* : le contact, la vue, le simple bruit d'un liquide sont l'occasion de crises de constriction pharyngée avec angoisse précordiale et tendance aux arrêts respiratoires ; l'ingestion des aliments solides ne peut se faire qu'au prix des